

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-265343

(43)Date of publication of application : 06.10.1998

(51)Int.Cl.

A61K 7/06

// A61K 31/505

(21)Application number : 10-008247

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO
LTD

(22)Date of filing : 20.01.1998

(72)Inventor : SUZUKI KENICHI
IMAMURA KOJI
MORIOKA SUSUMU
TANAKA SHIGEO

(30)Priority

Priority number : 09 10531 Priority date : 23.01.1997 Priority country : JP

(54) SUSTAINED RELEASE HAIR GROWING AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a sustained release hair growing agent capable of exhibiting sufficient hair growing effect at a dose once per day by formulating minoxidil with a specific compound in an external preparation and controlling pH of the resultant formulation to a specific range.

SOLUTION: This hair growing agent is obtained by formulating a system obtained by formulating minoxidil as an active ingredient with dipropylene glycol and controlling pH obtained by diluting the resultant preparation with purified water so as to become an amount of 20 times based on weight of the preparation to 4-9. Minoxidil is formulated in an amount of 0.1-10 wt.% and propylene glycol is formulated in an amount of 5-40 wt.% based on total amount of the formulation. The hair growing agent can accelerate maximum intradermal concentration-reacting time by formulating 1,3-butylene glycol or propylene into a preparation. Intradermal retention time of minoxidil can be prolonged by formulating at least one kind of polar solvent selected from 2-hexyl-1-decanol, isooctadecanol, glycerol dicapric acid ester, etc., into a preparation.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

12.01.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-265343

(43) 公開日 平成10年(1998)10月6日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 7/06

A 6 1 K 7/06

// A 6 1 K 31/505

A D T

31/505

A D T

審査請求 未請求 請求項の数8 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平10-8247

(22) 出願日 平成10年(1998)1月20日

(31) 優先権主張番号 特願平9-10531

(32) 優先日 平9(1997)1月23日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 鈴木 建一

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 今村 康二

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 森岡 進

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 持効性育毛剤

(57) 【要約】

【課題】 ミノキシジルを含有した外用剤において、吸収されたミノキシジルを真皮に滞留させ、毛の成長点である毛球部周囲のミノキシジル濃度を高めることにより、十分な育毛効果を得ることが可能な育毛剤を提供する。

【解決手段】 ミノキシジルおよびジプロピレングリコールを配合し、精製水で20倍希釈したときのpHが4～9であることを特徴とする持効性育毛剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ミノキシジルおよびジプロピレングリコールを配合し、製剤を精製水で20倍希釈したときのpHが4～9であることを特徴とする持効性育毛剤。

【請求項2】 ミノキシジルの配合量が製剤全体の0.1～10重量%である請求項1記載の持効性育毛剤。

【請求項3】 ジプロピレングリコールの配合量が製剤の5～40重量%である請求項1または2に記載の持効性育毛剤。

【請求項4】 2-ヘキシル-1-デカノール、イソオクタデカノール、グリセリンジカプリン酸エステル、グリセリンジカプリル酸エステル、グリセリンモノイソステアリン酸エステル、プロピレングリコールモノイソステアリン酸エステルから選ばれる少なくとも1種の極性溶媒をさらに配合した請求項1～3のいずれかに記載の持効性育毛剤。

【請求項5】 ジプロピレングリコール1重量部に対して、極性溶媒の配合量が0.005～5重量部である請求項4記載の持効性育毛剤。

【請求項6】 1,3-ブチレングリコールおよびプロピレングリコールから選ばれる少なくとも1種の多価アルコール類をさらに配合した請求項1～5のいずれかに記載の育毛剤。

【請求項7】 1,3-ブチレングリコールおよびプロピレングリコールから選ばれる少なくとも1種の多価アルコールの配合量が製剤の0.1～10重量%である請求項6に記載の持効性育毛剤。

【請求項8】 ジプロピレングリコール1重量部に対する、1,3-ブチレングリコールおよびプロピレングリコールから選ばれる少なくとも1種の多価アルコールの配合量が0.1～10重量部である請求項6または7に記載の持効性育毛剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明が属する技術分野】本発明は、ミノキシジルを有効成分とする育毛剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ミノキシジルは化学名を6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン-3-オキサイドと称し、米国特許第4,139,619号に育毛剤としての適応が記載されている。

【0003】従来、ミノキシジル配合育毛剤は1日に数回の塗布が必要なため煩雑であり、そのため塗布を忘れることなどがあり、十分な育毛効果が現れない場合があった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らはミノキシジルの育毛効果の向上を目的に検討を進めたところ、ミノキシジルによる育毛効果の向上のためには、経皮吸収の促進のみならず、吸収されたミノキシジルが真皮内に

滞留していることが必要であることを見出した。

【0005】本発明の目的は、ミノキシジルを含有した外用剤において、吸収されたミノキシジルを真皮に滞留させ、毛の成長点である毛球部周囲のミノキシジル濃度を長時間高めることにより、1日1回投与で十分な育毛効果を得ることが可能な育毛剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、研究の結果、有効成分としてミノキシジルを配合した育毛剤にジプロピレングリコールを配合し、pHを4～9の範囲に調節すると、ミノキシジルが真皮内に長時間維持される持効性の育毛剤となることを見出し本発明を完成した。

【0007】すなわち本発明は、ミノキシジルおよびジプロピレングリコールを配合し、pHが4～9であることを特徴とする持効性育毛剤である。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明は、一般的なミノキシジルの配合量である製剤の0.1～10重量%に適用することができる。

【0009】本発明において、ジプロピレングリコールの配合量は5～40重量%が好ましい。配合量が5重量%未満であるとミノキシジルの真皮内への滞留効果が十分でなく、40重量%を越えて配合すると製剤としたときの使用感が悪くなるからである。

【0010】さらに、本発明では、製剤を精製水で20倍希釈したpHが4～9が好ましく、5～8の範囲がさらに好ましい。製剤のpHがこの範囲から外れると、ミノキシジルの真皮内への滞留効果が低下するうえ、皮膚刺激などが生じるからである。

【0011】本発明の育毛剤は、製剤中に1,3-ブチレングリコールまたはプロピレングリコールを配合すると最高皮内濃度到達時間(T_{max})を早めることができる。また、製剤中に2-ヘキシル-1-デカノール、イソオクタデカノール、グリセリンジカプリン酸エステル、グリセリンジカプリル酸エステル、グリセリンモノイソステアリン酸エステル、プロピレングリコールモノイソステアリン酸エステルから選ばれる少なくとも1種の極性溶媒を配合するとミノキシジルの皮内の滞留時間を延長することができる。すなわち、これらの配合剤を組み合わせることにより、塗布量、塗布回数などを制御することができる。

【0012】本発明において、1,3-ブチレングリコールまたはプロピレングリコールを配合する場合の配合量は、ジプロピレングリコール1重量部に対して好ましくは0.1～10重量部、さらに好ましくは0.1～5重量部である。0.1重量部未満であるとT_{max}を早める効果が発現されにくく、10重量部を越えて配合してしまうと、ミノキシジルの真皮内への滞留効果が弱まるからである。また、製剤中に2-ヘキシル-1-デカノール、イソオクタデカノール、グリセリンジカプリン酸

エステル、グリセリンジカプリル酸エステル、グリセリンモノイソステアリン酸エステル、プロピレングリコールモノイソステアリン酸エステルから選ばれる少なくとも1種の極性溶媒を配合するときは、ジプロピレングリコール1重量部に対して0.005～5重量部が好ましく、0.01～2重量部がさらに好ましい。0.005重量部未満であるとミノキシジルの滞留時間の延長効果が期待できず、5重量部以上配合すると最高皮内濃度が低くなることから、育毛効果が弱まるからである。

【0013】本発明においては、通常育毛剤に用いられる賦形剤、血管拡張剤（塩化カルプロニウム、ニコチン酸ベンジル、センブリ抽出液、オタネニンジンエキス、ビタミンEアセテート、トウガラシチンキなど）、抗ヒスタミン剤（塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イソチベンジルなど）、抗炎症剤（グリチルレチン酸、グアイアズレンなど）、角質溶解剤（尿素、サリチル酸など）、殺菌剤（グルコン酸クロルヘキシジン、イソプロピルメチルフェノール、第4級アンモニウム塩、ヒノキチオール、ピロクトンオラミンなど）、保湿剤（ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸など）、各種動植物（イチイ、ボタンビ、カンゾウ、オトギリソウ、附子、ビワ、カワラヨモギ、コンフリー、アシタバ、サフラン、サンシシ、ローズマリー、セージ、モッコウ、セイモッコウ、ホップ、アラセ centa など）の抽出物、ビタミン類（酢酸レチノール、塩酸ピリドキシン、アスコルビン酸、硝酸チアミン、シアノコバラミン、ビオチンなど）、水、低級アルコール（メタノール、エタノール、変性エタノール、イソプロピルアルコールなど）、抗酸化剤（ジブチルヒドロキシトルエン、ピロ亜硫酸ナトリウム、トコフェロール、エデト酸ナトリウム、アスコルビン酸、イソプロピルガレートなど）、溶解補助剤（アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、ポリエチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、脂肪酸エステル類、各種植物油、各種動物油、多価アルコール脂肪酸エステル、アルキルグリセリルエーテル、炭化水素類、乳酸、水酸化ナトリウムなど）、代謝賦活剤（パンテノールなど）、界面活性剤（ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンミツロウ誘導体、ポリオキシエチレンラノリン誘導体、ポリオキシエチレンアルキルアミド、ポリオキシエチレンアルキルアミン、レシチン誘導体、高分子乳化剤など）、

乳化安定剤（高級アルコールなど）、ゲル化剤（水溶性高分子など）、粘着剤、香料、清涼化剤（メントール、ハッカ油、カンフルなど）、染料などの通常使用される成分を本発明の効果を損なわない範囲で配合することができる。

【0014】前記の育毛剤に対して水または低級アルコールを配合する場合、水は0.5～30重量%が好ましく、低級アルコールとしてエチルアルコールもしくはイソプロピルアルコールを50～90重量%配合することが好ましい。

【0015】本発明の育毛剤はクリーム剤、軟膏剤、エアゾール剤、ローション剤、トニック剤などの外用製剤に使用することができる。

【0016】本発明の持効性育毛剤は、1日～数日に1回適量を経皮投与して使用する。

【0017】

【発明の効果】本発明により、ミノキシジルの真皮へ滞留させる持効性の育毛剤を提供することが可能になった。

【0018】

【実施例】以下に実施例および試験例により、本発明をさらに具体的に説明する。

【0019】実施例

表1に示した処方、ミノキシジルおよびジプロピレングリコールに、他の成分を配合し、無水エタノールおよび精製水で全量を100mlとし、攪拌溶解してローションタイプの医薬品外用剤を調製した。

【0020】

【表1】

表：実施例 比：比較例 単位：g													
	実1	実2	実3	実4	実5	実6	実7	実8	実9	実10	実11	実12	比1 比2
ミノキシジル	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ジプロピレングリコール	20	15	15	15	20	20	20	20	20	30	40	3	
1,3-ビス(2-ヒドロキシプロピル)イソプロパノール		5	6	1.6									20
2-ヒドロキシプロピルイソプロパノール					2	2	2						
イソプロパノール							2	2	2				
無水エタノール	60 ml										100	60 ml	
精製水	全100 ml										-	全100 ml	
20倍希釈時のpH	7.4	7.2	7.2	7.1	7.0	7.0	7.0	7.2	7.1	7.2	7.3	7.2	7.5 7.4

【0021】試験例1. ミノキシジル血中濃度および真皮内含有量

ウィスター系ラット雄性(7週齢)の腹部を除毛し、エーテル麻酔下で背位に固定し、腹部の一定面積(2×4 cm)に対し、表1のローション剤を各40μl塗布した。所定の時間(1、2、4、6、8、12、24時間)ごとに胸部静脈より採血し、血液中のミノキシジル濃度を液体シンチュレーションカウンターで測定した。血中濃度の推移を表2に示した。さらに、真皮内のミノキシジル含量を測定するため、ラットを断頭して屠殺し、ローション塗布部表面をエタノールにて洗浄し、皮膚を摘出し、表皮全体に透明粘着テープを強く塗布し、これを食品保護ラップで包み60℃の温浴槽に60秒間浸漬した。放置冷却後、テープを剥がすことにより皮膚から残存薬物と表皮層を取り除き、残った真皮の重量と真皮中のミノキシジル量を測定し真皮1g当たりのミノキシジル量を求めた。真皮内濃度の推移を表3に示した。

【0022】

【表2】

単位: ng/ml

	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
実施例 1	0.00	1.00	2.00	3.00	2.67	2.00	1.00	0.00
実施例 2	0.00	1.33	2.33	3.33	3.00	2.33	1.00	0.00
実施例 3	0.00	1.67	2.67	3.33	3.00	2.00	1.00	0.00
実施例 4	0.00	1.33	2.33	3.00	2.33	1.67	0.67	0.00
実施例 5	0.00	0.33	1.33	2.67	1.67	1.33	0.67	0.00
実施例 6	0.00	1.00	1.67	2.33	1.33	0.33	0.00	0.00
実施例 7	0.00	1.00	1.67	3.33	2.33	1.00	0.33	0.00
実施例 8	0.00	1.67	2.33	3.00	2.67	1.33	1.00	0.00
実施例 9	0.00	2.33	3.00	2.67	2.00	1.33	0.67	0.00
実施例 10	0.00	1.10	1.95	2.50	3.30	2.71	2.00	0.00
実施例 11	0.00	1.20	1.60	2.40	3.00	3.30	2.40	0.00
実施例 12	0.00	3.50	6.31	3.24	1.82	0.78	0.55	0.00
実施例 13	0.00	2.10	2.78	3.20	2.21	1.35	0.78	0.00
比較例 1	0.00	8.00	2.25	0.68	0.23	0.22	0.15	0.05
比較例 2	0.00	10.00	7.00	3.00	1.50	0.60	0.25	0.00

【0023】

【表3】

単位: $\mu\text{g}/\text{皮膚}1\text{g}$

	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
実施例 1	0	2	4	8	12	15	18	8
実施例 2	0	2	5	7	9	12	8	3
実施例 3	0	5	8	14	9	7	4	1
実施例 4	0	3	5	9	13	8	6	2
実施例 5	0	0	2	3	5	8	9	6
実施例 6	0	0	4	5	8	10	12	8
実施例 7	0	0	3	5	7	9	11	7
実施例 8	0	1	2	4	6	8	10	5
実施例 9	0	2	3	5	7	9	11	6
実施例 10	0	3	4	9	14	17	21	11
実施例 11	0	5	7	10	15	18	27	16
実施例 12	0	3	6	8	4	2	0	0
実施例 13	0	1	3	5	6	8	7	1
比較例 1	0	6	2	1	1	0	0	0
比較例 2	0	4	9	3	2	1	0	0

【0024】表2、3の結果から明らかなように、本発明のローション剤は、何れも比較例と比較して、ミノキシジルの血中拡散を低く抑え、逆に真皮内含量を長時間高めらる効果が認められた。

【0025】試験例2、発毛試験

C3H系マウス(雄性、7週齢)10匹を一群とし、各群の動物について、その背部の $2 \times 3\text{cm}$ の範囲をバリカンで除毛し試験に供した。表1の処方の各々にそれぞれ個別の群の動物を割り当て、その除毛部に1日1回、0.2mlずつ塗布した。

【0026】試験に使用した動物の体毛は黒色で、除毛部の皮膚の色は茶色であり、その毛の成長と共に灰色から黒色に色調が変化することから、毛の色の黒さの程度

を肉眼により、0:発毛が全く認められない、1:発毛している、2:硬毛が生え揃っている、3:硬毛が正常の約50%生えている、4:硬毛が正常の約70%生えている、5:硬毛が正常のほぼ100%生えている、の6段階で評価した。結果を表4に示した。

【0027】

【表4】

被験試料	肉眼評価	
	10日目	20日目
実施例1	3	5
実施例2	2	5
実施例3	2	5
実施例4	2	5
実施例5	2	5
実施例6	2	5
実施例7	2	5
実施例8	2	5
実施例9	2	5
実施例10	3	5
実施例11	3	5
実施例12	1	5
実施例13	2	5
比較例1	1	3
比較例2	1	4

【0028】表4から明らかなように、本発明の製剤は
何れも比較例と比較して、発毛の程度が高いことが確認
された。

フロントページの続き

(72)発明者 田中 重男

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内